

エストロゲン受容体 、 のヒト食道扁平上皮癌における発現意義

| | |
|--------|---|
| 著者 | 洞口 正志 |
| 号 | 81 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 医博第3015号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/62454 |

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 洞口 正志 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位授与年月日 | 平成 24 年 3 月 27 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 1 項 |
| 研究科専攻 | 東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻 |
| 学位論文題目 | エストロゲン受容体 α 、 β のヒト食道扁平上皮癌における発現意義 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 里見 進 教授 笹野 公伸 教授 佐々木 巖 教授 高橋 和広 |

論文内容要旨

（研究背景）食道扁平上皮癌は、消化管悪性腫瘍の中でも最も予後不良の癌の一つであり、患者の治療に対して外科手術だけでなく、化学療法や放射線療法およびそれらの複合的な治療が施行されているが、未だ十分に満足な結果は得られてはいない。エストロゲン受容体（Estrogen receptor; ER）は生体内において様々な臓器に発現が認められており、その作用についての研究されてきている。1997 年には ER の亜類型が発見され、それぞれ ER α 、ER β と区別される事となった。ER と癌に関する研究では、特に乳癌においてその働きが解明されており、抗エストロゲン療法として臨床的に確立されている。ER の基質であるエストロゲンの産生経路についても多くの研究がなされ、特に閉経後乳癌において、腫瘍周囲のアロマターゼの働きが注目され、アロマターゼ阻害薬も乳癌に対する治療法として確立されている。さらに、最近の癌治療の研究としては分子標的治療が盛んに行われており、特に上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR）を標的とした治療は大腸癌、肺癌の領域ですでに臨床応用されており、食道癌においてもその働きが検討されている。しかしながら、食道癌において ER、アロマターゼ、EGFR の働きおよび相互作用が十分に検討されているとは言えない。

（研究目的）本研究ではヒト食道扁平上皮癌での ER α 、ER β の発現意義を検討する事を目的としている。

（研究方法）1）ヒト食道扁平上皮癌における ER α 、ER β およびアロマターゼ、EGFR の発現と臨床

病理学的因子との関連についての検討。2) RT-PCR を用いた、組織および培養細胞株における ER の mRNA レベルでの発現の検討。3) ヒト食道扁平上皮癌細胞株における増殖試験。

(研究対象) 術前未治療のヒト食道扁平上皮癌 90 例、食道扁平上皮癌細胞株 (TE-1、TE-4、TE-8、EC-GI-10) および ER α 、ER β を過剰発現させた培養株 (EC-GI-10+ER α 、EC-GI-10+ER β)。

(結果) 免疫組織化学的検討では、非腫瘍部、腫瘍部ともに ER α 、ER β の核への発現が認められた [腫瘍部で染色を認めた症例: ER α (90 例中 38 例)、ER β (90 例中 88 例)]。腫瘍部における ER β の核への発現は、Ki67 陽性率と弱いながらも正の相関を示した。患者の生存分析では ER β が食道扁平上皮癌細胞の核で高発現している群では低発現群に比べ有意に予後不良であった。多変量解析では進行度等とともに独立した予後因子となった。ER α は臨床病理学的因子、予後ともに悪性の因子とのあいだに有意な関係は認められなかった。アロマターゼ、EGFR とともに発現は認められたが、ER との関係は明らかとは出来なかった。RT-PCR を用いた凍結組織および培養細胞株における mRNA レベルでの ER α 、ER β の発現はいずれも低いものであった。培養細胞株エストラジオールを用いた増殖試験では元々の食道癌細胞株 (TE-1、TE-4、TE-8、EC-GI-10) では有意な変化は認められなかった。ER α 、ER β を過剰発現した株 (EC-GI-10+ER α 、EC-GI-10+ER β) において、ER α は細胞増殖抑制に働く事が示唆され、ER β は細胞増殖亢進に働く事が明らかとなった。

(結語) 免疫組織化学的に、ER β の発現は予後不良な因子である事が明らかとなり、培養細胞を用いた実験によって、ER β の発現は細胞増殖促進に働く事が示唆され、性差の認められる食道扁平上皮癌において、エストロゲンの作用が重要であるという事を in vivo と in vitro 双方で初めて示す事が出来た。食道癌組織におけるアロマターゼの発現について ER との有意な関係性は明らかとはなかったが、食道癌組織局所におけるエストロゲン産生について初めて検討し報告した。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 エストロゲン受容体 α 、 β のヒト食道扁平上皮癌における発現意義

所属専攻・分野名 医科学 専攻・先進外科学 分野

学籍番号 氏名 洞口 正志

エストロゲン受容体 (Estrogen receptor; ER)は生体内において様々な臓器に発現が認められており、その作用についての研究されてきている。1997年にはERの亜類型が発見され、それぞれER α 、ER β と区別される事となった。ERと癌に関しての研究では、特に乳癌においてその働きが解明されており、抗エストロゲン療法として臨床的に確立されている。食道扁平上皮癌におけるエストロゲンの作用については、その産生経路およびER α 、ER β どちらの受容体を介して、どのような作用を示すのかという事は十分に検討されていない。そこで、筆者はヒト扁平上皮癌、術前未治療症例に対してER α 、ER β およびアロマターゼ、EGFRの発現意義を免疫組織化学的に検討し、さらにER α 、ER β に関しては培養細胞を用いてその増殖能への影響を検討した。

免疫組織化学的検討では、非腫瘍部、腫瘍部ともにER α 、ER β の核への発現が認められた。腫瘍部におけるER β の核への発現は、Ki67陽性率と弱いながらも正の相関を示した。患者の生存分析ではER β が食道扁平上皮癌細胞の核で高発現している群では低発現群に比べ有意に予後不良であった。多変量解析では進行度等とともに独立した予後因子となった。ER α は臨床病理学的因子、予後ともに悪性の因子とのあいだに有意な関係は認められなかった。アロマターゼ、EGFRともに発現は認められたが、ERとの関係は明らかとは出来なかった。培養細胞株エストラジオールを用いた増殖試験では元々の食道癌細胞株 (TE-1、TE-4、TE-8、EC-GI-10) では有意な変化は認められなかった。ER α 、ER β を過剰発現した株 (EC-GI-10+ER α 、EC-GI-10+ER β) において、ER α は細胞増殖抑制に働く事が示唆され、ER β は細胞増殖亢進に働く事が明らかとなった。

以上の結果より、ER β の発現は予後不良な因子である事が明らかとなり、その理由としてはER β を介したエストロゲンの作用は細胞増殖促進に働く事が示唆された。性差の認められる食道扁平上皮癌において、エストロゲンの作用が重要であるという事がin vivoとin vitro双方で初めて示された。食道癌組織におけるアロマターゼの発現についてERとの有意な関係性は明らかとはならなかったが、食道癌組織局所におけるエストロゲン産生について初めて検討された。よって、本研究は博士（医学）の学位論文として合格と認める。